

dc_322_11

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Ionok és dielektrikumok ionhomogén rendszereinek
Monte Carlo szimulációs vizsgálata**

BODA DEZSŐ



Pannon Egyetem
Kémia Intézet, Fizikai Kémiai Intézeti Tanszék

Veszprém

2012

Bevezetés

A sokrészecskés anyagi rendszerek statisztikus mechanikai vizsgálata az utóbbi évtizedekben, főként a számítógépek kapacitásának növekedésének köszönhetően, jelentős fejlődésen ment keresztül. Ezek közül is különösen nagy kihívást jelent a töltött részecskéket, azaz általában ionokat tartalmazó rendszerek tanulmányozása a Coulomb-kölcsönhatások hosszú hatótávolságú jellege miatt. Az ionok általában oldatban vannak, amikor is elektrolitokról beszélünk.

A dolgozat alapvető célkitűzése elektrolitok inhomogén rendszereinek számítógépes szimulációs vizsgálata. Az elektrolitban az inhomogenitást általában valamilyen pórus fala, egy elektród, egy membrán vagy egy óriásmolekula okozza. Az ilyen rendszerek biológiai és technológiai jelentőségét nem kell hangsúlyozni; elég ha arra gondolunk, hogy az élet elektrolitoldatokban (citoplazma, vér) megy végbe. Az elektrokémiai folyamatok általában egy elektrolit és egy elektród határán játszódnak le. A víz a leggyakoribb oldószer, ami szinte mindig tartalmaz ionokat, így pl. a vele kontaktusba kerülő testek korróziójának problémája gyakorlatilag megkerülhetetlen.

A dolgozatban vizsgált rendszerek alapvetően három csoportba sorolhatóak. (1) *Elektromos kettősréteg* alakul ki bármely töltött felület és egy elektrolit határán [40]. Egy fémelektród és az elektrolit határfelülete a triviális példa, de a kettősrétegek ott vannak a sejtmembrán mellett, valamint makromolekulák és kolloidrészecskék körül is. A kettősréteg szerkezete illetve különböző fizikai jellemzői (pl. a kapacitása) hatással vannak a felületeken lejátszódó folyamatokra. (2) Az *ioncsatornák* olyan membránfehérjék, amik a sejtmembránban helyezkednek el, és a rajtuk végigvezető hidrofíl póruson keresztül a különböző ionok szelektív és passzív transzportját lebonyolítják. Ez a transzport szelektív, mert az ioncsatornák bizonyos ionokat (általában azokat, amelyekről a nevüket kapták) nagyobb valószínűséggel engednek át. Az ioncsatornák egy szűk tartományban, a szelektív szűrőben diszkriminálnak az ionok között. A transzport passzív, mivel az ionok diffúziójának hajtóereje az adott ionfajta elektrokémiai potenciáljának a gradiense. Ezt a diffúziót a Nernst-Planck-egyenlet (NP) írja le. Vizsgálódásaink középpontjában a kalcium- és nátriumcsatornák szelektivitási és vezetési tulajdonságainak vizsgálata áll. (3) Az inhomogén rendszer mindig egy *tömbfázisú elektrolittal* van egyensúlyban, a tömbfázis problémája tehát nem megkerülhető. Az elektrolitot a dolgozat túlnyomó részében egy implicit oldószermodell keretein belül vizsgáljuk, amikor is az oldószert (általában a vizet) nem molekuláris szinten (explicit módon), hanem egy dielektromos közeg formájában vesszük figyelembe. Felmerül a kérdés (a dolgozatban megkísérlek választ adni rá), hogy vajon ez az implicit vizes modell megfelelően írja-e le a tömbfázisú elektrolit tulajdonságait.

Az általam használt elsődleges statisztikus mechanikai vizsgálati módszer a Monte Carlo (MC) szimulációs eljárás. Az elektrolitrendszerek MC szimulációja terén szerzett tapasztalatokra nem csak úgy tettem szert, hogy a fent felsorolt rendszereket meglévő szimulációs eszközökkel vizsgáltam, hanem folyton igyekeztem a céljaim eléréséhez szükséges módszertani eszközöket kifejleszteni illetve továbbfejleszteni. A módszertani fejlesztésekhez való vonzódásom már a Ph.D. fokozat megszerzésénél (1996) kiderült, az ugyanis (többek között) molekuláris rendszerek fázisegyensúlyi viszonyainak meghatározására alkalmas szimulációs módszerek kifejlesztéséről szólt. Ezért a dolgozat módszertani fejlesztéseit legalább olyan fontosnak tartom, mint a konkrét rendszerekre kapott eredményeket.

Az új eredmények tézispontszerű felsorolását tehát a módszertani fejlesztések felsorolásával kezdem, majd ismertetem az ezen módszerek segítségével a fent felsorolt három rendszerre kapott legfontosabbnak tartott eredményeimet.

1. Módszertani fejlesztések

A dolgozat egyik legfontosabb újdonsága, hogy módszertani fejlesztéseink lehetővé tették inhomogén dielektrikumok hatékony vizsgálatát. Az általában töltött merevgömbökkel modellezett ionok egy ϵ dielektromos állandójú közegben mozognak (ez az elektrolitok ún. Primitív Modellje, PM). A dielektromos állandó azonban különböző lehet a szimulációs cella különböző tartományokban, mivel a polarizációs viszonyok általában mások az oldatban, az elektródban, a membránban, illetve a fehérjében.

Az ilyen tartományok határán dielektromos határfelületek alakulnak ki, amelyek polarizálódnak, azaz polarizációs töltések indukálódnak rajtuk. Az indukált töltések megjelenése jelentősen megnehezíti a statisztikus mechanikai probléma megoldását, az intermolekuláris potenciálok ugyanis ekkor már nem páronként additívak: egy ion elmozdítása átpolarizálja a teljes határfelületet, így nem csak ezen ion és az indukált töltések közötti kölcsönhatás változik meg, hanem mindegyik másik ion és az indukált töltések közötti kölcsönhatás is.

1.1. Az indukált töltés számítása

Egyszerűbb esetben, amikor a dielektromos határfelület egy végtelen sík, az elektrosztatikai probléma (a Poisson-egyenlet megoldása) kezelhető a tükörtöltés módszerrel [19, 46]. A Poisson-egyenlet (ami az elektromos potenciálra vonatkozó differenciálegyenlet) átalakítható egy integrálegyenletté, ami már magában foglalja a peremfeltételeket is, és amiben az indukált töltés az ismeretlen mennyiség. Az integrálegyenlet megoldása numerikusan történik a határfelület kis felületelemekre való felosztásával. A módszerünk („*Induced Charge Computation*” (ICC) módszernek neveztük el [18, 25, 27]) egyik legfontosabb hozadéka, hogy a polarizációt leíró mátrix számításánál figyelembe vesszük a felületelemek görbültségét, ami nagymértékben megnöveli a módszer pontosságát [25, 27]. Ez kevesebb felületelem alkalmazását, ami viszont a módszer szimulációkban való használatát teszi lehetővé [18, 25, 27, 30, 31, 33, 36–38, 43, 45, 48–50]. A módszer pontossága jól mérhető a Gauss-tétel érvényességének ellenőrzésével: a teljes indukált töltés mennyisége eleget kell, hogy tegyen bizonyos integrális feltételeknek („*sum rules*”) [25, 27, 50]. Habár a módszert csak éles dielektromos határfelületek és pontszerű forrástöltések esetére alkalmaztuk, levezettük, tudomásunk szerint egyedülként, az ICC egyenletet az általános esetre is (tetszőleges $\epsilon(\mathbf{r})$ dielektromos együttható illetve tetszőleges $\rho(\mathbf{r})$ forrástöltéssűrűség [18]).

1.2. A dielektromos határfelületen áthaladó ion problémája

Dielektromos határfelületeket magukban foglaló modellek szimulációs vizsgálata az irodalomban (beleértve a mi vizsgálatainkat is) szinte mindig úgy történt, hogy a szimuláció során az ionok nem léphettek át egyik dielektromos állandójú tartományból egy másik, különböző dielektromos állandójú tartományba, holott a valóságban ez megengedett (az ioncsatorna pórusában pl. különböző lehet a dielektromos állandó, mint a tömbfázisban). A probléma kezelése azért bonyolult, mivel az ionok töltését praktikus okokból (számítási időigény) ponttöltésekkel modellezzük, és ha egy ponttöltés megközelít egy dielektromos határfelületet, az energia divergál. A probléma megoldására először a tükörtöltés-módszer keretein belül javasoltunk megoldást [19], majd az ICC módszer keretein belül [45]. A módszert eddig csak a Ca-csatorna problémájára alkalmaztuk.

1.3. Adott koncentrációkhoz tartozó kémiai potenciálok meghatározása

Fő szimulációs módszerünk a nagykanonikus sokaságú MC technika („*Grand Canonical Monte Carlo*”, GCMC). Ezen a sokaságon a kémiai potenciál a sokaság független változója, míg a részecskék száma fluktuál, és a koncentráció sokaságátlagként áll elő. A gyakorlati alkalmazásokban viszont általában a koncentrációkat, azaz az elegy összetételét rögzítjük le. Az inhomogén rendszer GCMC szimulációjához tehát szükségünk van azokra a kémiai potenciálokra, amelyek a szimulálni kívánt koncentrációkat produkálják. Egy GCMC szimuláción alapuló iteratív (Adaptív GCMC) módszert javasoltunk a kémiai potenciálok meghatározására [35,44]. A módszer robosztus, gyorsan konvergál és egy energiakorrekciós tag segítségével lehetővé teszi az individuális ion-speciesek kémiai potenciáljainak számítását [44]. A módszernek kifejlesztése óta folyamatosan jó hasznát vesszük.

1.4. A töltött és polarizálható síkok módszere

A kettősréteg geometriában a központi szimulációs cellán kívül eső töltések és dipólusok hatásának számítására a töltött és polarizálható síkok módszerét javasoltuk [1]. A módszer Torrie és Valleau (*J. Chem. Phys.* 73: 5807, 1980) módszerének továbbfejlesztése, aminek lényege, hogy pl. egy ionnak a központi cellán kívüli, a periodikus határfeltétel miatt megjelenő replikáit egy „lyukas” töltött síkba mossuk össze. Az ezzel való kölcsönhatás integrálható, ami egy analitikus formulához vezet. Megmutattuk, hogy a módszer által adott eredmények megegyeznek az Ewald-összegzés által adott eredményekkel [6]. A módszert indukált töltések jelenléte esetére is kiterjesztettük [50]. Ehhez az indukált töltéseknek a cella véges mérete miatt szükséges korrekcióit kellett figyelembe venni.

1.5. A Nernst-Planck egyenlet integrálása az ioncsatorna vezetőképességének számítására

A dolgozatban egyensúlyi MC szimulációkkal foglalkozunk, amikkel a különféle ionoknak az ioncsatornák szelektív szűrőjében való szelektív, egyensúlyi megkötődését vizsgálhatjuk. Kísérleti adatok azonban az ioncsatornán át folyó áramra állnak rendelkezésre, ezért bevezettük az elektrodifúzió NP-egyenletének egy integrált alakját [33,38], amiből az ioncsatornának a különféle ionokra vonatkozó vezetőképességét becsülhetjük a zérus hajtóerő környékén („*slope conductance*”). Az integrált alak az egyensúlyi GCMC szimulációk által szolgáltatott koncentrációprofilokat használja a vezetőképesség számítására.

1.6. A Poisson-egyenlet megoldása a kettősréteg-geometriában

Az MC szimulációk elsődleges kimenetét általában a különböző ionokhoz tartozó koncentrációprofilok jelentik. Ezekből számíthatjuk a töltésprofil, amiből a Poisson-egyenlet megoldásával kapjuk az átlagos elektromos térre és potenciálra vonatkozó profilokat. Megmutattuk, hogy az irodalomban erre a célra általánosan használt konvolúciós integrál helyett célravezetőbb a szimulációs cellát határoló két elektródon Neumann-peremfeltételeket előírni [46,50]. Amennyiben egy olyan speciális szimulációs technikát alkalmazunk, ahol az elektródok közötti potenciálkülönbséget írjuk elő, mint a sokaság független változóját, Dirichlet-peremfeltétel is alkalmazható.

2. Tömbfázisú elektrolit aktivitási együtthatójának koncentrációfüggése

Kísérleti vizsgálatokból jól ismert tény, hogy az elektrolitok közepes aktivitási tényezője (ami a többlet kémiai potenciállal áll egyértelmű kapcsolatban) nem-monoton viselkedést mutat a koncentráció függvényében: kezdetben a Debye-Hückel-féle határtörvény értelmében csökken, majd egy minimumot követően nő, és akár 1 fölé is nőhet. Ezt a jelenséget sokan próbálták fejlettebb modellek és statisztikus mechanikai módszerek segítségével értelmezni és általában arra a következtetésre jutottak, hogy az ionhoz a Pauling-féle ionsugárnál nagyobb méretet kell rendelni, hogy a merevgömbi tag elegendően pozitív járulékot adjon a növekedés biztosítására nagy koncentráción. Ezt a megnövelt ionsugarat szolvatált ionsugárként értelmezték, amelyben az ionon kívül annak hidratburka is megtalálható. Mi vitatkoztunk ezzel a koncepcióval, és rámutattunk arra, hogy a nem-monoton viselkedés megmagyarázható a koncentrációfüggő dielektromos állandó használatával [42,47]. Ekkor a negatív ion-ion kölcsönhatás mellett a többlet kémiai potenciálban megjelenik egy pozitív, az ion-víz kölcsönhatást leíró tag is, amit a Born-egyenlet segítségével írunk le. Megmutattuk, hogy a nem-monoton viselkedés kvalitatív módon mindenféle illeszthető ionsugár használata nélkül is reprodukálható, a PM tehát nem is olyan „primitív”.

3. Az elektromos kettősrétegre vonatkozó eredmények

3.1. A kettősréteg tulajdonságai szobahőmérsékleten

Számos publikációnk vonatkozott a kettősréteg szerkezetének (koncentrációprofilok) és elektromos viszonyainak (elektrodpotenciál és elektrodtöltés viszonya, kapacitás) vizsgálatára szobahőmérsékleten. Több más kutatócsoporttal párhuzamosan rámutattunk a töltésinverzió jelenségére, amikor is az erősen töltött elektród nagy számú, az elektrodtöltés semlegesítéséhez szükségesnél több multivalens elleniont vonz magához, ami a töltésprofilban fluktuáló viselkedést okoz és a diffúzréteg-potenciál előjelét is megváltoztathatja [16,20,40]. Ez a tulajdonság olyan jelenségek magyarázatában játszik alapvető szerepet, mint az azonos töltésű makroionok közötti vonzó kölcsönhatás kialakulása illetve az elektroforetikus mozgékonyág előjelváltása. Fontos hangsúlyozni, hogy a kísérleti eredmények kiértékelésénél ma is széles körben használt Gouy-Chapman-elmélet (GC, ez nem más, mint a Poisson-Boltzmann-elmélet kettősrétegekre) nem képes ezen jelenségek reprodukálására. Ilyen jelenségekre példa egy fehérje kötőhelye körül kialakuló kettősréteg [41], illetve egy szintetikus nanopórus falánál kialakuló töltésinverzió, ami a pórus szelektivitásának és egyenirányító tulajdonságainak megváltozását okozza [39].

A zérus elektrodtöltésnél mutatott (PZC) potenciál, a kapacitás mellett, a kettősréteg egy másik mérhető jellemzője. Bár szokás szelektív kemisorpcióval magyarázni a kialakulását, mi rámutattunk az ionok méretében és töltésében fennálló aszimmetria szerepére a PZC potenciál kialakulásában [17,21]. A PZC potenciált tehát fizikai hatások is okozhatják, de legalábbis hozzájárulnak a kialakulásához.

Megvizsgáltuk továbbá ezen különböző méretű és töltésű ionok szelektív adszorpcióját erősen töltött elektród mellett [29]. Eredményeink azt mutatják, hogy a kisebb méretű és nagyobb töltésű ionok nagyobb valószínűséggel adszorbeálódnak az elektródon.

3.2. A kettősréteg kapacitásának anomális hőmérsékletfüggése

Kísérleti tény, hogy a kettősréteg kapacitása vizes oldatokban csökken a hőmérséklet növelésével, míg sóoldadékokban nő. Ismert volt, hogy az egyszerűbb elméletek, mint pl. a GC vagy a „*Mean Spherical Approximation*” (MSA) ez utóbbi viselkedést nem képes reprodukálni. Felmerült a kérdés, hogy a PM-ben vagy a modellre alkalmazott elméletekben van-e a hiba. Szimulációkkal megmutattuk, hogy nagy sűrűségű elektrolit kettősrétegének kapacitása a hőmérséklet függvényében nem-monoton viselkedést mutat [2]: a hőmérséklet csökkentésével kezdetben nő (sóoldadékokra jellemző viselkedést mutat), majd egy maximumon megy át és nagy hőmérsékleteken csökken (az elektrolitokra jellemző viselkedést mutat). Később megmutattuk, hogy a jelenség kis ionsűrűségeken [3], merevgömb oldószermolekulák [7], multivalens ionok [32] és polarizálható elektródok [46] jelenléte esetén is tapasztalható.

Ez az anomális viselkedés kihívást jelentett a különböző elméletek számára: elvárható az elméletektől, hogy képesek legyenek a kis hőmérsékleteken (amikor is az ionok közötti korrelációk erősebbek) tapasztalt viselkedés reprodukálására. Az elméletek kifejlesztéséért felelős kutatókkal együttműködve kerestük a megfelelő elméletet. Kiderült, hogy sem az MSA-elmélet egy továbbfejlesztett változata [5], sem a sűrűségfüggő elmélet (DFT) egy korai változata [9, 11] nem képes a jelenség reprodukálására. Sikeresnek bizonyult viszont az MSA-nak az ionasszociációt figyelembe vevő változata [10], a DFT egy új, Pizio és Sokołowski által kifejlesztett változata [24], illetve a Dung di Caprio által kifejlesztett térelméleti közelítés [26, 28]. A vizsgálatok sora kiderítette, hogy az anomália oka az, hogy kis hőmérsékleten erősebb az ionok közötti asszociáció, és az ionok jobban vonzzák egymást, mint ahogy az elektród vonzza őket. Ez az ionok koncentrációinak az elektród közelében való csökkenését és a diffúzréteg kiszélesedését eredményezi [23].

3.3. A kis dielektromos állandójú belső réteg modellje

Az ICC módszer lehetővé tette egy háromrétegű modell vizsgálatát, ahol az elektródot, a belső réteget (nevezik Stern- ill. Helmholtz-rétegnek is), és az elektrolitot különböző dielektromos állandójú tartományokkal modellezzük [22]. A kettősréteg kapacitását ezek szerint szokásos a belső réteg és a diffúzréteg kapacitásaival felírni: $C^{-1} = C_b^{-1} + C_d^{-1}$. Ha a kapacitás reciprokát $C_d^{-1} \sim c^{-1/2}$ függvényében ábrázoljuk (Parsons-Zobel-ábra), akkor a GC-elmélet egy egyenest ad, míg a tengelymetszet a belső réteggel hozható kapcsolatba. Ahhoz, hogy a Parsons-Zobel-ábra tengelymetszete korrekt legyen, szokás a belső réteget egy kisebb dielektromos állandóval, mint illeszthető paraméterrel leírni. Vizsgálataink legfontosabb eredménye az, hogy a belső réteg és az elektrolit határfelületén indukált töltés jelenik meg, amit az ezt a modellt használó GC vizsgálatok nem vettek figyelembe [50]. Megmutattuk, hogy a GC-elméletben használatos összefüggés a belső réteg kapacitásának számítására ezért hibás, és új egyenletet javasoltunk. Azt is megmutattuk, hogy a GC-elmélet feltételezésével ellentétben a diffúzréteg kapacitása függ a belső réteg dielektromos állandójától.

3.4. Az ion-dipólus modell kettősrétegének vizsgálata

A töltött és dipoláris merevgömbök elegye az elektrolit egy explicit oldószeres modellje. Az erre a modellre végrehajtott MC szimulációink [1] az ionprofilok rétegezettségét mutatták az elektród mellett, sőt töltésinverzió is tapasztalható volt. Kiszámítottuk mind az ionok, mind a dipólusok által keltett átlagos elektromos potenciált, és megmutattuk, hogy a két potenciál ellenkező előjelű, ami jól mutatja az ionok által polarizált oldószér árnyékoló hatását.

Szimulációink során az általunk kifejlesztett töltött- és polarizált síkok módszerét használtuk a hosszú távú korrekciók becslésére (ld. 1.4 tézispont).

4. Ioncsatornák szelektivitási és vezetési tulajdonságainak vizsgálata

Az általunk vizsgált feszültségvezérelt (a membránpotenciál megváltozásának hatására nyitnak) kalcium- és nátriumcsatornák az ideg- és izomsejtek membránjában helyezkednek el, és kulcsszerepet játszanak az idegimpulzus továbbításában és az izomösszehúzódnásban. Pontos szerkezetüket nem ismerjük. Ismerjük ellenben, hogy a szelektív szűrőiket milyen aminosav-oldalláncok határolják. A kalciumcsatorna szelektív szűrőjében négy glutaminsav van: ezek oldalláncainak végén COO^- csoportok helyezkednek el. A nátriumcsatornák szelektív szűrőjében egy glutaminsav (COO^-), egy aszparaginsav (COO^-), egy lizin (ez bázikus) és egy alanin (kicsi és semleges, nem modelleztük) helyezkedik el (DEKA lokusz).

Ezen minimális strukturális információ alapján egyszerű (redukált) modelleket állítottunk fel ezekre az ioncsatornákra, különös tekintettel a szelektív szűrőjükre. Az oldalláncok végén „lógó” csoportokat a szűrőben szabadon mozgó, de a szűrőhöz kötött töltött merevgömbökkel modelleztük (a COO^- csoportokat pl. két $\text{O}^{1/2-}$ ionnal). A Nonner és Eisenberg (*Biophys. J.* 79: 1976, 2000.) által megfogalmazott CSC („Charge Space Competition”) mechanizmus alapján a zsúfolt szűrőben a strukturális ionok által vonzott ellenionok (a kationok) versenyeznek a helyért: az elektrosztatikus és merevgömbi kölcsönhatások egyensúlya határozza meg a szelektivitást. A kalciumcsatornában pl. a Ca^{2+} kb. ugyanannyi helyet elfoglalva kétszer annyi töltést biztosít az $\text{O}^{1/2-}$ ionok semlegesítésére, mint a Na^+ .

A kezdeti modellek [4,8,12,14] után az ioncsatornára jelenleg használt modell pórúsát a két előszoba („vestibules”) által közrefogott szelektív szűrő alkotja. A henger alakú szűrő két geometriai paraméterének (hossz és sugár) változtatásával a csatorna szelektivitási tulajdonságait „hangolni” lehet [13,15,30,31,37]. A pórust körülvevő fehérje belsejében megengedett egy a pórusban lévő elektrolitétől különböző dielektromos állandó használata (az ekkor megjelenő dielektromos határfelületeken az indukált töltést az ICC módszerrel számítottuk – ld. 1.1 tézispont [18,25,27]), ami szintén a modell egy illeszthető paramétere [27,30,31]. Módszertani fejlesztéseinknek köszönhetően (ld. 1.2 tézispont [45]) lehetővé vált különböző dielektromos állandó használata a pórusban és a tömbfázisban.

A modellt GCMC szimulációkkal tanulmányoztuk, amelyekhez az évek során több módszertani fejlesztést adtunk hozzá (ld. 1.1-1.3 tézispontok) [15,35,36,44,45,48]. A szimulációk által számított egyensúlyi koncentrációprofilok közvetlen eredményt szolgáltatottak az egyensúlyi szelektivitásra (melyik ionból „köt meg” többet a szelektív szűrő). Az egyensúlyi szelektivitás energetikai okairól a többlet kémiai potenciál egy merevgömbi és különböző elektrosztatikai tagokra való felbontásából (Gillespie, *Biophys. J.* 94: 1169, 2008.) kaptunk információt. Ezeknek a tagoknak a GCMC szimuláción belül való számítására egy, a Widom-féle tesztreszecske módszer által inspirált eljárást vezettünk be [48]. A profilokból az integrált NP-egyenlet (ld. 1.5 tézispont [33,38]) segítségével vontunk le következtetéseket a dinamikai szelektivitásra (melyik iont „engedi át” nagyobb mennyiségben a csatorna).

4.1. A kalciumcsatornára vonatkozó eredmények

A kalciumcsatorna esetében az elsődleges reprodukálni kívánt kísérleti eredmény az Almers-McCleskey-kísérlet (*J. Physiol.* 353: 565, 1984.) során tapasztalt Ca^{2+} -blokk avagy anomális móltörtfüggés („*Anomalous Mole Fraction Effect*”, AMFE) jelensége volt, amely szerint már 1 μM Ca^{2+} jelenléte a felére csökkenti a 30 mM-os tömbfázisból érkező Na^+ áramát a csatornában. A $[\text{CaCl}_2]$ növelésével az áram jelentősen csökken, majd nagy (fiziológiai, $> 1\text{mM}$) Ca^{2+} -koncentrációknál újra nő (ekkor már a Ca^{2+} vezet). A rendkívül egyszerű csatornamodellünk segítségével sikerült a mikromólos Ca^{2+} -blokkot reprodukálni és az integrált NP-egyenlet segítségével értelmezni [33,38]. Megmutattuk, hogy ehhez a fehérje dielektromos állandójának és a pórus sugarának optimális értéke szükséges. Előzetes, publikálatlan eredményeink azt mutatják, hogy a csatorna dielektromos állandójának csökkentése nem javítja, hanem rontja a Ca^{2+} vs. Na^+ szelektivitást.

A fenti kísérleten kívül számos AMFE jelenséget sikerült kvalitatíve reprodukálnunk, amikor két azonos töltésű, de különböző méretű ion versenyez egymással (pl. Ca^{2+} vs. Ba^{2+} illetve Li^+ vs. Na^+ [33,38]) illetve amikor Gd^{3+} ionok blokkolják a Na^+ és különböző divalens ionok (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}) áramát [43]. Megmutattuk, hogy az $\text{O}^{1/2-}$ ionok mozgékonyságának kis hatása van a szelektivitásra [49], arra viszont feltétlen szükség van, hogy az aminosavak oldal-láncai „belőgjanak” a szelektív szűrőbe [36], mert csak ekkor fejti ki jótékony hatását a CSC mechanizmus.

Tanulmányaink során [33,38,43] rámutattunk, hogy az AMFE jelenségét, a közhiedelemmel ellentétben, nem az ionoknak a szűk póruson keresztül libasorban való koordinált mozgása („*single filing*”) okozza, hanem az egyensúlyi és dinamikai szelektivitás összjátéka: kis Ca^{2+} -koncentráción a kevésbé mozgékony Ca^{2+} kiszorítja a szűrőből a mozgékonyabb Na^+ -ot. Az AMFE minimum-tartományában tehát sem a rosszul kötődő (bár mozgékony) Na^+ , sem a kevésbé mozgékony (bár jól kötődő) Ca^{2+} nem vezet. Megmutattuk továbbá, hogy az AMFE a nagy átmérőjű ($> 50 \text{ \AA}$) szintetikus nanopórusokban is megjelenik [34].

4.2. A nátriumcsatornára vonatkozó eredmények

A nátriumcsatorna esetében az elsődleges reprodukálni kívánt kísérleti eredmény a Heinemann és munkatársai által (*Nature*, 356: 441, 1992) publikált kísérlet volt, ahol a szelektív szűrőt határoló DEKA aminosavak közül pontmutációs módszerrel a K lizint E glutaminsavra cserélték. Az így létrejövő DEEA ($-3e$ töltésű) csatornáról megmutatták, hogy a kalciumcsatornákra jellemző tulajdonságokkal rendelkezik: a hozzáadott Ca^{2+} 10^{-4} M koncentrációnál blokkolja a Na^+ áramát. Ez az eredmény arra utalt, hogy ennek a két csatornafajtának hasonló elveken nyugszik a szelektivitási mechanizmusa.

Szimulációink reprodukálták [30] a Heinemann-kísérletet és rámutattak annak a lehetőségére, hogy ez a közös mechanizmus éppen a CSC mechanizmus. Megmutattuk, hogy a gyengén töltött DEKA szűrő kizárja a Ca^{2+} -ot elektrosztatikai okoknál fogva (a fehérje dielektromos állandója az elsődleges paraméter, ami ezt a szelektivitást vezérli). Megmutattuk továbbá, hogy a zsúfolt szűrő kizárja a nagy K^+ iont (a szűrő sugara az elsődleges paraméter, ami ezt a szelektivitást vezérli). A nátriumcsatorna szűrője tehát nem úgy szelektál, hogy melyik iont „köti meg” jobban, hanem úgy, hogy melyiket „zárja ki” kevésbé.

A dolgozat 50 publikáció (össz. impakt faktor: 144) alapján készült, amikre 723 független hivatkozás érkezett. Az elektrolit-rendszerek témakörében további 12, a dolgozatban helyhiány miatt fel nem dolgozott publikáció jelent meg. Poláros fluidumok termodinamikai és dielektromos tulajdonságait 16 közleményben vizsgáltuk. Fluidumok fázisegyensúlyi és szerkezeti tulajdonságaival 14 cikkben foglalkoztunk. A téziszfüzet lezárásának pillanatában (2012. március 20.) a tudományos teljesítményemet a következő számok jellemzik:

| | |
|--|-------|
| Science Citation Index által referált közlemények száma: | 93 |
| Egyéb közlemények száma: | 7 |
| Független hivatkozások száma: | 1010 |
| Összes impakt faktor: | 231.1 |
| Hirsch-index: | 18 |

Köszönet illeti a következő személyeket (nem fontosság-szerinti sorrendben):

Jay Bardhan, Claudio Berti, David Busath, Kwong-Yu Chan, Dung di Caprio, Bob Eisenberg, Dirk Gillespie, Mike Gilson, Janhavi Giri, Doug Henderson, Kalmár Balázs, Matt Knepley, Kovács Róbert, Kristóf Tamás, Liszi János, Lukács Tamás, Malasics Attila, Nagy Tímea, Wolfgang Nonner, Papp György, Zuzanna Siwy, Stefan Sokółowski, Szalai István, Valiskó Mónika, Varga Tibor, Vincze Julianna, valamint Feleségem, Szüleim, Családom, Barátaim, Kollégáim.

A dolgozat alapját képező publikációk listája

- [1] D. Boda, K. Y. Chan, and D. Henderson. Monte Carlo simulation of an ion-dipole mixture as a model of an electrical double layer. *J. Chem. Phys.*, 109(17):7362–7371, 1998. IF: 3.147. #Refs = 54.
- [2] D. Boda, D. Henderson, and K. Y. Chan. Monte Carlo study of the capacitance of the double layer in a model molten salt. *J. Chem. Phys.*, 110(11):5346–5350, 1999. IF: 3.289. #Refs = 58.
- [3] D. Boda, D. Henderson, K. Y. Chan, and D. T. Wasan. Low temperature anomalies in the properties of the electrochemical interface. *Chem. Phys. Lett.*, 308(5-6):473–478, 1999. IF: 2.269. #Refs = 28.
- [4] D. Boda, D. D. Busath, D. Henderson, and S. Sokółowski. Monte Carlo simulations of the mechanism for channel selectivity: The competition between volume exclusion and charge neutrality. *J. Phys. Chem. B*, 104(37):8903–8910, 2000. IF: 3.386. #Refs = 47.
- [5] D. Henderson, D. Boda, and D. T. Wasan. A generalized mean spherical approximation of the anomalies in the electrochemical double layer for strong ionic interactions. *Chem. Phys. Lett.*, 325(5-6):655–660, 2000. IF: 2.364. #Refs = 7.
- [6] P. S. Crozier, R. L. Rowley, D. Henderson, and D. Boda. A corrected 3D Ewald calculation of the low effective temperature properties of the electrochemical interface. *Chem. Phys. Lett.*, 325(5-6):675–677, 2000. IF: 2.368. #Refs = 5.
- [7] D. Boda and D. Henderson. The capacitance of the solvent primitive model double layer at low effective temperatures. *J. Chem. Phys.*, 112(20):8934–8938, 2000. IF: 3.301. #Refs = 9.

- [8] D. Boda, D. Henderson, and D. D. Busath. Monte Carlo study of the effect of ion and channel size on the selectivity of a model calcium channel. *J. Phys. Chem. B*, 105(47):11574–11577, 2001. IF: 3.379. #Refs = 21.
- [9] L. Mier-Y-Teran, D. Boda, D. Henderson, and S. E. Quinones-Cisneros. On the low temperature anomalies in the properties of the electrochemical interface. A non-local free-energy density functional approach. *Mol. Phys.*, 99(15):1323–1328, 2001. IF: 1.735. #Refs = 6.
- [10] M. Holovko, V. Kapko, D. Henderson, and D. Boda. On the influence of ionic association on the capacitance of an electrical double layer. *Chem. Phys. Lett.*, 341(3-4):363–368, 2001. IF: 2.364. #Refs = 24.
- [11] D. Boda, D. Henderson, L. M. Y. Teran, and S. Sokołowski. The application of density functional theory and the generalized mean spherical approximation to double layers containing strongly coupled ions. *J. Physics-condensed Matter*, 14(46):11945–11954, 2002. IF: 1.775. #Refs = 16.
- [12] D. Boda and D. Henderson. Computer simulation of the selectivity of a model calcium channel. *J. Physics-condensed Matter*, 14(41):9485–9488, 2002. IF: 1.775. #Refs = 2.
- [13] D. Boda, D. D. Busath, B. Eisenberg, D. Henderson, and W. Nonner. Monte Carlo simulations of ion selectivity in a biological Na channel: Charge-space competition. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 4(20):5154–5160, 2002. IF: 1.838. #Refs = 8.
- [14] D. Boda, D. D. Busath, and D. Henderson. Simulation of the selectivity of a calcium channel. *Appl. Surf. Science*, 196(1-4):154–156, 2002. IF: 1.295. #Refs = 1.
- [15] D. Boda, D. Henderson, and D. D. Busath. Monte Carlo study of the selectivity of calcium channels: improved geometrical model. *Mol. Phys.*, 100(14):2361–2368, 2002. IF: 1.617. #Refs = 12.
- [16] D. Boda, W. R. Fawcett, D. Henderson, and S. Sokołowski. Monte Carlo, density functional theory, and Poisson-Boltzmann theory study of the structure of an electrolyte near an electrode. *J. Chem. Phys.*, 116(16):7170–7176, 2002. IF: 2.998. #Refs = 57.
- [17] M. Valiskó, D. Henderson, and D. Boda. Competition between the effects of asymmetries in ion diameters and charges in an electrical double layer studied by Monte Carlo simulations and theories. *J. Phys. Chem. B*, 108(42):16548–16555, 2004. IF: 3.834. #Refs = 37.
- [18] D. Boda, D. Gillespie, W. Nonner, D. Henderson, and B. Eisenberg. Computing induced charges in inhomogeneous dielectric media: Application in a Monte Carlo simulation of complex ionic systems. *Phys. Rev. E*, 69(4):046702, 2004. IF: 2.352. #Refs = 28.
- [19] D. Boda, T. Varga, D. Henderson, D. D. Busath, W. Nonner, D. Gillespie, and B. Eisenberg. Monte Carlo simulation study of a system with a dielectric boundary: Application to calcium channel selectivity. *Mol. Simulation*, 30(2-3):89–96, 2004. IF: 1.241. #Refs = 6.
- [20] D. Boda, D. Henderson, P. Plaschko, and W. R. Fawcett. Monte Carlo and density functional theory study of the electrical double layer: The dependence of the charge/voltage relation on the diameter of the ions. *Mol. Simulation*, 30(2-3):137–141, 2004. IF: 1.241. #Refs = 23.
- [21] D. Gillespie, M. Valiskó, and D. Boda. Density functional theory of the electrical double layer: the RFD functional. *J. Phys.-Cond. Matt.*, 17(42):6609–6626, 2005. IF: 2.145. #Refs = 28.
- [22] D. Henderson, D. Gillespie, T. Nagy, and D. Boda. Monte Carlo simulation of the electric double layer: dielectric boundaries and the effects of induced charge. *Mol. Phys.*, 103(21-23):2851–2861, 2005. IF: 1.351. #Refs = 19.

- [23] D. Henderson and D. Boda. On a conjecture of Fawcett. *J. Electroanalytical Chem.*, 582(1-2):16–20, 2005. IF: 2.223. #Refs = 6.
- [24] J. Reszko-Zygmunt, S. Sokołowski, D. Henderson, and D. Boda. Temperature dependence of the double layer capacitance for the restricted primitive model of an electrolyte solution from a density functional approach. *J. Chem. Phys.*, 122(8):084504, 2005. IF: 3.138. #Refs = 24.
- [25] D. Boda, D. Gillespie, B. Eisenberg, W. Nonner, and D. Henderson. *Ionic Soft Matter: Novel Trends in Theory and Applications*, volume 206 of *NATO Science Series: II: Mathematics, Physics and Chemistry*, chapter The Induced Charge Computation Method and its Application in Monte Carlo Simulations of Inhomogeneous Dielectric Systems, pages 19–44. Springer, Dordrecht, The Netherlands, 2005.
- [26] D. Di Caprio, M. Valiskó, M. Holovko, and D. Boda. Anomalous temperature dependence of the differential capacitance in valence asymmetric electrolytes. Comparison of Monte Carlo simulation results and the field theoretical approach. *Mol. Phys.*, 104(22-24):3777–3786, 2006. IF: 1.690. #Refs = 7.
- [27] D. Boda, M. Valiskó, B. Eisenberg, W. Nonner, D. Henderson, and D. Gillespie. The effect of protein dielectric coefficient on the ionic selectivity of a calcium channel. *J. Chem. Phys.*, 125(3):034901, 2006. IF: 3.166. #Refs = 14.
- [28] D. Di Caprio, M. Valiskó, M. Holovko, and D. Boda. Simple extension of a field theory approach for the description of the double layer accounting for excluded volume effects. *J. Phys. Chem. C*, 111(43):15700–15705, 2007. IF: -. #Refs = 2.
- [29] M. Valiskó, D. Boda, and D. Gillespie. Selective adsorption of ions with different diameter and valence at highly-charged interfaces. *J. Phys. Chem. C*, 111(43):15575–15585, 2007. IF: -. #Refs = 22.
- [30] D. Boda, W. Nonner, M. Valiskó, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Gillespie. Steric selectivity in Na channels arising from protein polarization and mobile side chains. *Biophys. J*, 93(6):1960–1980, 2007. IF: 4.627. #Refs = 26.
- [31] D. Boda, M. Valiskó, B. Eisenberg, W. Nonner, D. Henderson, and D. Gillespie. Combined effect of pore radius and protein dielectric coefficient on the selectivity of a calcium channel. *Phys. Rev. Lett.*, 98(16):168102, 2007. IF: 6.944. #Refs = 14.
- [32] M. Valiskó, D. Henderson, and D. Boda. The capacitance of the electrical double layer of valence-asymmetric salts at low reduced temperatures. *J. Mol. Liquids*, 131–132:179–184, 2007. IF: 0.982. #Refs = 8.
- [33] D. Gillespie and D. Boda. The anomalous mole fraction effect in calcium channels: A measure of preferential selectivity. *Biophys. J.*, 95(6):2658–2672, 2008. IF: 4.683. #Refs = 8.
- [34] D. Gillespie, D. Boda, Y. He, P. Apel, and Z.S. Siwy. Synthetic nanopores as a test case for ion channel theories: The anomalous mole fraction effect without single filing. *Biophys. J.*, 95(2):609–619, 2008. IF: 4.683. #Refs = 10.
- [35] A. Malasics, D. Gillespie, and D. Boda. Simulating prescribed particle densities in the grand canonical ensemble using iterative algorithms. *J. Chem. Phys.*, 128(12):124102, 2008. IF: 3.149. #Refs = 11.
- [36] D. Boda, W. Nonner, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. D. Gillespie. Volume exclusion in calcium selective channels. *Biophys. J.*, 94(9):3486–3496, 2008. IF: 4.683. #Refs = 7.

- [37] A. Malasics, D. Gillespie, W. Nonner, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Boda. Protein structure and ionic selectivity in calcium channels: Selectivity filter size, not shape, matters. *Biochim. et Biophys. Acta - Biomembranes*, 1788(12):2471–2480, 2009. IF: 3.998. #Refs = 1.
- [38] D. Boda, M. Valiskó, D. Henderson, B. Eisenberg, D. Gillespie, and W. Nonner. Ion selectivity in L-type calcium channels by electrostatics and hard-core repulsion. *J. Gen. Physiol.*, 133(5):497–509, 2009. IF: 4.260. #Refs = 6.
- [39] Y. He, D. Gillespie, D. Boda, I. Vlassiouk, R. S. Eisenberg, and Z. S. Siwy. Tuning transport properties of nanofluidic devices with local charge inversion. *JACS*, 131(14):5194–5202, 2009. IF: 8.580. #Refs = 28.
- [40] D. Henderson and D. Boda. Insights from theory and simulation on the electrical double layer. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 11(20):3822–3830, 2009. IF: 4.116. #Refs = 20.
- [41] D. Boda, M. Valiskó, D. Henderson, D. Gillespie, B. Eisenberg, and M. K. Gilson. Ions and inhibitors in the binding site of HIV Protease: Comparison of Monte Carlo simulations and the linearized Poisson-Boltzmann theory. *Biophys. J.*, 96(4):1293–1306, 2009. IF: 4.390. #Refs = 2.
- [42] J. Vincze, M. Valiskó, and D. Boda. The nonmonotonic concentration dependence of the mean activity coefficient of electrolytes is a result of a balance between solvation and ion-ion correlations. *J. Chem. Phys.*, 133(15):154507, 2010. IF: 2.920. #Refs = 9.
- [43] M. Malasics, D. Boda, M. Valiskó, D. Henderson, and D. Gillespie. Simulations of calcium channel block by trivalent ions: Gd^{3+} competes with permeant ions for the selectivity filter. *Biochim. et Biophys. Acta - Biomembranes*, 1798(11):2013–2021, 2010. IF: 4.647.
- [44] A. Malasics and D. Boda. An efficient iterative grand canonical Monte Carlo algorithm to determine individual ionic chemical potentials in electrolytes. *J. Chem. Phys.*, 132(24):244103, 2010. IF: 2.920. #Refs = 2.
- [45] D. Boda, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Gillespie. A method for treating the passage of a charged hard sphere ion as it passes through a sharp dielectric boundary. *J. Chem. Phys.*, 135(6):064105, 2011. IF: 2.920.
- [46] T. Nagy, M. Valiskó, D. Henderson, and D. Boda. The Behavior of 2:1 and 3:1 Electrolytes at Polarizable Interfaces. *J. Chem. Eng. Data*, 56(4):1316–1322, 2011. IF: 2.089.
- [47] J. Vincze, M. Valiskó, and D. Boda. Response to „Comment on ‘The nonmonotonic concentration dependence of the mean activity coefficient of electrolytes is a result of a balance between solvation and ion-ion correlations’ [J. Chem. Phys. 134, 157101 (2011)]”. *J. Chem. Phys.*, 134(15):157102, 2011. IF: 2.920.
- [48] D. Boda, J. Giri, D. Henderson, B. Eisenberg, and D. Gillespie. Analyzing the components of the free energy landscape in a calcium selective ion channel by Widom’s particle insertion method. *J. Chem. Phys.*, 134(5):055102, 2011. IF: 2.920.
- [49] J. Giri, J. Fonseca, D. Boda, D. Henderson, and B. Eisenberg. Self-organized models of selectivity in calcium channels. *Phys. Biol.*, 8(2):026004, 2011. IF: 3.109.
- [50] T. Nagy, D. Henderson, and D. Boda. Simulation of an electrical double layer model with a low dielectric layer between the electrode and the electrolyte. *J. Phys. Chem. B*, 115(39):11409–11419, 2011. IF: 3.603. #Refs = 1.